

1966
Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. P. Gedigk

Morphologische Befunde nach intravenösen Lipofundin-Injektionen bei der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ute Fries

aus Dillenburg

Marburg 1966

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

**Morphologische Befunde
nach intravenösen
Lipofundin-Injektionen bei der Ratte**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ute Fries

aus Dillenburg

Marburg 1966

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Marburg
am: 15. II. 1966

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof.Dr.med. O. Braun-Falco

Referent: Privatdozent Dr.med. G. Korb

Correferent: Prof.Dr.med. P. Gedigk

I n h a l t

	Seite
I. Einleitung	1
II. Material und Methodik	
A) Tierversuche	3
B) Methodik	5
III. Versuchsergebnisse	
A) Vorversuche	6
B) Hauptversuchsreihe	11
IV. Diskussion	15
V. Zusammenfassung	21
VI. Literatur	22



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153508_0137

I. Einleitung

Im Verlauf zahlreicher Erkrankungen können Situationen auftreten, die eine kurz- oder langfristige parenterale Kalorienzufuhr erforderlich machen. Aus diesem Grunde werden in den letzten Jahren in steigendem Masse u.a. bei einer Anorexia mentalis, Oesophagus-, Pylorus- oder Darmstenosen, primärem oder sekundärem Malabsorptions-Syndrom, Tumorkachexie, Niereninsuffizienz, Verbrennungen und bei lang andauernder Bewußtlosigkeit intravenöse Infusionen mit Fettemulsionen durchgeführt. Der Vorteil dieser Methode besteht darin, daß schon mit kleinen Infusionen große Energiemengen dem Körper parenteral zugeführt werden können (DRESCHER 1960).

Erste Infusionen von Fettemulsionen wurden am Menschen von YAMAKAWA und Mitarb. um 1920 durchgeführt (zitiert bei KAUSTE 1958). Die Emulsion - als "Yanol" bezeichnet - enthielt 14,7% Fett, 3,22% Eierlecithin und 1,09% Cholesterol. Diese Zusammensetzung wurde besonders von amerikanischen Autoren als unzureichend bezeichnet. Weitere orientierende Versuche wurden 1935 von HOLT u. Mitarb. vorgenommen. Eine breite Anwendung von Fettemulsionen erfolgte jedoch erst, nachdem geeignete Präparate wie Intralipid (Schweden), Lipomul (Amerika) und Lipofundin (Deutschland) von der Industrie entwickelt und vertrieben wurden.

Der Anlaß für die vorliegenden Untersuchungen war das Obduktionsergebnis bei einem 4-Monate alten Kind, bei dem eine -1954 erstmals von MENKES u. Mitarb. beschriebene - Ahorn-Sirup-Krankheit vorgelegen hatte. Der Säugling war kurz vor dem Tode u.a. mit Lipofundin-Infusionen behandelt worden. Histologisch fanden sich neben den für eine Ahorn-Sirup-Krankheit charakteristischen Veränderungen im zentralen Nervensystem eine mit Nekrosen einhergehende ausgeprägte Verfettung der Leber und der Milz. Außerdem konnten Fettablagerungen in den Hauptstückepithelien der Niere sowie eine Fettembolie in der Lunge, im Großhirn und in den Nieren nachgewiesen werden.

Aufgrund dieser Befunde schien es lohnenswert, tierexperimentelle Untersuchungen mit intravenösen Lipofundin-Injektionen durchzuführen. Dabei interessierte uns, ob sich auch unter nicht pathologischen Bedingungen eine Verfettung von Parenchymzellen in der Leber, in der Milz und in den Nieren, sowie eine allgemeine Fettembolie erzielen läßt.

II. Material und Methodik

Tierversuche:

Weiblichen Wistar-Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 230-250 g wurde Lipofundin (15%ige Emulsion) in eine der vier Schwanzvenen mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/Min. injiziert. In einer ersten Versuchsserie erhielten 8 Tiere verschiedene Mengen, um eine geeignete Dosis zu ermitteln (Tab. 1). In der Hauptserie haben wir eine einmalige intravenöse Injektion von 4 ml Lipofundin vorgenommen und die Tiere danach zu verschiedenen Zeitpunkten durch Nackenschlag getötet (Tab. 2).

Tabelle 1 (Vorversuche)

Versuchs-Nr.	Lipofundinmenge	getötet nach:
VR 1	1 ml	2 Stunden
VR 2	2 ml	4 Stunden
VR 3	3 ml	4 Stunden
VR 4	4 ml	4 Stunden
VR 5	4 ml	2 Stunden
VR 6	4 ml	24 Stunden
VR 7	3x4 ml im Abstand von 24 Std.	24 Std.nach d. letzten Injek.
VR 8	2x6 ml im Abstand von 24 Std.	19 Std.nach d. letzten Injek.

Tabelle 2 (Hauptversuche)
(alle Tiere erhielten 4 ml Lipofundin)

Versuchs-Nr.	getötet nach:
HR 10	30 Minuten
VGR 20	30 Minuten
HR 11	1 Stunde
VGR 21	1 Stunde
HR 12	2 Stunden
VGR 22	2 Stunden
HR 13	4 Stunden
VGR 23	4 Stunden
HR 14	8 Stunden
VGR 24	8 Stunden
HR 15	15 Stunden
VGR 25	15 Stunden
HR 16	24 Stunden
VGR 26	24 Stunden

Lipofundin ist eine durch Hochdruck-Homogenisation hergestellte stabile isotonische Öl in Wasser Emulsion. Die Emulsion enthält 10-15% Baumwollsaatöl und 5 g Sorbit. Als Emulgator wird stabilisiertes Lecithin verwendet. Die Größe der Fettpartikelchen soll nach Angaben der Herstellerfirma (Braun, Melsungen) zwischen 0,1 und 0,4 μ schwanken.

Methodik:

Unmittelbar nach dem Tode haben wir von der Leber, der Lunge, der Niere, der Milz und dem Herzmuskel unfixierte Schnitte (Messertiefkühlmethode) hergestellt. Sie wurden in üblicher Weise mit Haematoxylin-Eosin und Sudan III/IV gefärbt.

Da sich in Vorversuchen zeigte, daß sich die im Lipofundin enthaltenen Fettpartikel mit Sudan nur schwach, mit dem Fluoreszenzfarbstoff Phosphin 3 R dagegen überaus deutlich in einer hellgrünen Sekundärfluoreszenz darstellen, wurden außerdem von allen Organen Schnitte mit diesem Fluorochrom gefärbt. Dabei gingen wir wie folgt vor:

Kurzes Wässern der Schnitte, 10 Minuten mit einer wässrigen Phosphin 3 R - Lösung (1:1000) färben, mit einer Mischung von Leitungswasser und dest. Wasser im Verhältnis 1:1 spülen, mit Leitungswasser eindecken und mit Paraffin umranden.

In gleicher Weise behandelten wir von jedem Tier mehrere luftgetrocknete Blutausrichke.

Die fluorochromierten Präparate wurden mit einem Zeiss-Fluoreszenzmikroskop, das mit einem HBO 200 Quecksilberhöchstdruckbrenner ausgerüstet war, unter Verwendung von BG 12 Erregerfiltern und OG 1 Sperrfiltern beurteilt.

Um eine Aussage über pathologische Fettablagerungen bei den Versuchen machen zu können, wurden die Organe einer größeren Zahl von Kontrolltieren - d.h. von Tieren, die kein Lipofundin erhalten hatten - untersucht. In der Leber dieser Tiere fanden sich - entsprechend den Angaben Poppers (1961)-keine Fetteinlagerungen; desgleichen in der Lunge, der Milz und dem Herzmuskel. In der Niere waren die Hauptstückepithelien stets fettfrei, dagegen konnten in den Epithelien der Henle'schen Schleife gelegentlich vereinzelte kleinste Fetttröpfchen nachgewiesen werden. In den Blutausrichen waren in wechselnder Menge etwa 0,5 μ große Chylomikronen vorhanden. Sie schienen zum Teil der Erythrocytenmembran angelagert zu sein.

III. Versuchsergebnisse

A. Vorversuche:

VR 1 (1 ml Lipofundin, nach 2 Stunden getötet)

Leber: In den Leberzellen der peripheren und intermediären Läppchenzonen stellt sich eine geringe feintropfige Verfettung dar. Die Fetttröpfchen sind vornehmlich paravasal, gelegentlich jedoch auch perinucleär angeordnet. Außerdem sieht man in den Sinusoiden sowie in zahlreichen Kupffer'schen Sternzellen feinste Fetttröpfchen.

Lunge: Im interstitiellen Gewebe sind häufig kleine Gruppen feintropfige verfetteter Mesenchymzellen vorhanden.

Milz: In der roten Pulpa - besonders in der Umgebung der Follikel - läßt sich eine feintropfige Verfettung nachweisen. Das Fett liegt z.T. extrazellulär in den Sinus, z.T. jedoch auch intrazellulär. Die Milzfollikel sind fettfrei.

Niere: In keinem Teil des Tubulussystems sind Fetteinlagerungen festzustellen.

Herz: Die Herzmuskelzellen sind fettfrei.

Blutausstrich: In den Ausstrichen sind zahlreiche feinste Fettpartikelchen vorhanden, die in der Regel einen Durchmesser von $0,5 \mu$ besitzen.

VR 2 (2 ml Lipofundin, nach 4 Stunden getötet)

Leber: Es besteht eine leichte bis mäßiggradige periphere und intermediäre Leberverfettung. Innerhalb der Leberzellen sind die Fetttröpfchen diffus angeordnet. In den Sinusoiden und Kupffer'schen Sternzellen sind reichlich feinste Fetttröpfchen zu erkennen.

Lunge: Im Interstitium sind in wechselnder Menge feintropfige verfettete Mesenchymzellen nachweisbar. Gelegentlich trifft man auch auf feintropfige verfettete Alveolarepithelien.

Milz: Die rote Pulpa der Milz ist diffus feintropfig verfettet; dabei sind die perifollikulären Gebiete mehr betroffen als die übrigen Milzanteile. Die Follikel selbst sind fettfrei.

Niere: An der Basis einzelner Hauptstückepithelien sind feine Fetttröpfchen zu erkennen.

Herz: Es lassen sich keine verfetteten Herzmuskelzellen nachweisen.

Blutausstrich: Es sind zahlreiche Fettpartikelchen vorhanden, die in der Regel einen Durchmesser von $0,5 - 1\mu$ aufweisen. Ab und zu trifft man jedoch auch auf Fettropfen mit einem Durchmesser von mehr als 8μ .

VR 3 (3 ml Lipofundin, nach 4 Stunden getötet)

Leber: Es besteht eine fein- bis mitteltropfige, diffuse Verfettung der Leber- und der Kupffer'schen Sternzellen.

Lunge: Im Interstitium stellen sich verfettete Zellgruppen dar. Häufig liegen auch in Alveolarepithelien feinste Fettropfen. Einzelne Blutkapillaren sind mit Lipidmassen verstopft. Ab und zu trifft man auf kleinere umschriebene frischere Haemorrhagien.

Milz: Während die Follikel frei von Fettablagerungen sind, ist die rote Pulpa diffus verfettet. Außerdem liegt eine Blutstauung vor.

Niere: Zahlreiche Hauptstückepithelien sind besonders an der Basis feintropfig verfettet. Mehrfach sieht man Glomerula, deren Kapillarschlingen größere Fetttröpfchen enthalten.

Herz: Vornehmlich im rechten Ventrikel sind einzelne Muskelzellen und kleine Muskelgruppen feintropfig verfettet. Die Fetttröpfchen liegen reihenförmig in den interfibrillären Räumen.

Blutausstrich: Hier stellen sich zahlreiche feinste Fetttröpfchen dar. Mehrfach sind jedoch auch Fettropfen mit einem Durchmesser von 8μ vorhanden.

VR 4 (4 ml Lipofundin, nach 4 Stunden getötet)

Leber: In der Leber erkennt man eine diffuse fein- bis mitteltropfige Verfettung der Leber- und der Kupffer'schen Sternzellen.

Lunge: Neben verfetteten Mesenchymzellgruppen innerhalb der Alveolarsepten, sieht man häufig verfettete Alveolarepithelien sowie mit Lipidansammlungen verstopfte Kapillaren. Ab und zu sind frischere Haemorrhagien festzustellen.

Milz: Mit Ausnahme der Milzfollikel stellt sich eine erhebliche diffuse Verfettung dar. Die Fetttröpfchen liegen vornehmlich intracellulär, und zwar sowohl in Endothel- als auch in Retikulumzellen.

Niere: Fast alle Hauptstückepithelien sind in wechselndem Maße feintropfig verfettet. In den Schlingen der Glomerula sind verhältnismäßig häufig unterschiedlich große Lipidtropfen vorhanden.

Herz: In beiden Ventrikeln, rechts jedoch deutlicher als links, sind Gruppen feintropfig verfetteter Muskelzellen zu erkennen.

Blutausstrich: Neben zahlreichen feinsten Fettpartikelchen sieht man relativ häufig größere Tropfen von mehr als 8 μ Durchmesser.

VR 5 (4 ml Lipofundin, nach 2 Stunden getötet)

Leber: Es besteht eine mäßiggradige, überwiegend feintropfige Leberzellverfettung in den peripheren und intermediären Läppchenanteilen. Daneben liegt eine diffuse feintropfige Verfettung der Kupffer'schen Sternzellen vor.

Lunge: In den Alveolarsepten sind kleine Gruppen von Lipophagen vorhanden. Gelegentlich sind Lipidablagerungen in der Lichtung der Blutkapillaren festzustellen.

Niere: Ab und zu sieht man in distalen Hauptstückanteilen feintropfig verfettete Epithelien.

Herz: Es lassen sich keine verfetteten Muskelzellen nachweisen.

Blutausstrich: Zahlreiche feinste Fetttröpfchen. Nur selten finden sich Fetttröpfchen von mehr als 8 μ Durchmesser.

VR 6 (4 ml Lipofundin, nach 24 Stunden getötet)

Leber: Die Leber zeigt eine diffuse, fein- bis mitteltropfige Verfettung. In den Kupffer'schen Sternzellen sind jedoch nur ab und zu kleinste Fetttröpfchen zu erkennen.

Lunge: Weite Anteile der Alveolarsepten enthalten fein- bis mitteltropfig verfettete Mesenchymzellen. Einzelne Kapillaren sind durch Lipidansammlungen verlegt. Außerdem stellen sich umschriebene frischere Haemorrhagien dar.

Milz: Im Bereich der roten Pulpa sind in umschriebenen Gebieten feintropfig verfettete Zellgruppen anzutreffen. Daneben liegt eine geringe Blutstauung vor.

Niere: Fast sämtliche Hauptstückepithelien zeigen eine ausgeprägte fein- bis mitteltropfige Verfettung; sie ist in den distalen Tubulusabschnitten besonders stark ausgeprägt. In den Kapillarschlingen der Glomerula sind mehrfach Lipidtropfen anzutreffen.

Herz: Es lassen sich keine verfetteten Muskelzellen nachweisen.

Blutausstrich: Man findet zahlreiche feinste Fettpartikelchen. Größere Fettropfen sind nicht nachzuweisen.

VR 7 (3 mal 4 ml Lipofundin im Abstand von 24 Stunden,
24 Stunden nach der letzten Injektion getötet)

Leber: Es stellt sich eine ausgeprägte fein- bis mittel- tropfige Verfettung der intermediären und peripheren Läppchenanteile dar. Ab und zu sind in den Kupffer'schen Sternzellen kleinste Fetttröpfchen vorhanden.

Lunge: Im Interstitium sind ab und zu Gruppen verfetteter Mesenchymzellen zu sehen. In den Alveolen trifft man häufig auf abgeschilferte, z.T. feintropfig verfettete Alveolarepithelien. In Blutkapillaren sind keine Lipide festzustellen.

Milz: Es besteht eine diffuse Verfettung der roten Pulpa. In den Milzfollikeln ist dagegen kein Fett zu erkennen.

Niere: Die Hauptstückepithelien sind fein- bis mitteltropfig verfettet. Auch im Bereich der Henle'schen Schleife sieht man verfettete Tubulusepithelien. In den Glomerula sind dagegen nur selten Fetttröpfchen vorhanden.

Herz: Im linken und rechten Ventrikel sind kleine Muskelzellgruppen feintropfig verfettet.

Blutausstrich: Man sieht zahlreiche feinste Fettpartikelchen. Größere Fetttropfen sind nicht festzustellen.

VR 8 (2 mal 6 ml Lipofundin im Abstand von 24 Stunden,
19 Stunden nach der letzten Injektion getötet)

Leber: Es besteht eine ausgeprägte fein- bis mitteltropfige periphere und intermediäre Leberzellverfettung. Nur einzelne Kupffer'sche Sternzellen enthalten feine Lipidtröpfchen.

Lunge: In den Alveolarsepten sind Gruppen von Lipophagen vorhanden. Mehrfach trifft man in den Alveolen abgeschilderte verfettete Alveolarepithelien. Intravasale Lipidansammlungen sind nicht zu erkennen.

Milz: Die Milzfollikel sind fettfrei, dagegen ist die rote Pulpa diffus verfettet.

Niere: Fast alle Hauptstückepithelien enthalten feine Fetttröpfchen. Streckenweise sind auch Anteile der Henle'schen Schleife feintropfig verfettet.

Herz: In beiden Ventrikeln trifft man auf kleine Gruppen feintropfig verfetteter Herzmuskelzellen.

Blutausstrich: Es lassen sich zahlreiche feinste Fettpartikel nachweisen. Ab und zu sind auch größere Fetttropfen von einem Durchmesser von mehr als $8\ \mu$ vorhanden.

Da sich bei den Vorversuchen herausstellte, daß aufgrund der anatomischen Verhältnisse bei Injektionen in die Schwanzvene der Ratte nur Injektionen von maximal 4 ml technisch einwandfrei durchführbar sind, wurde für die Hauptserie eine einmalige Injektion von 4 ml Lipofundin gewählt.

B. Hauptversuchsreihe

HR 10 und VGR 20 (4 ml Lipofundin, 30 Minuten nach
Injektion getötet)

Leber: Es stellt sich eine geringe feintropfige, periphere Verfettung der Leberzellen dar, in denen die Fetttröpfchen vornehmlich perivasal angeordnet sind. Die Kupffer'schen Sternzellen enthalten häufig feinste Fetttröpfchen.

Lunge: Hier lassen sich keine Lipidablagerungen feststellen.

Milz: Bevorzugt in der Umgebung der Milzfollikel, sieht man in der roten Pulpa geringe, teils intra- teils extrazelluläre Lipidablagerungen.

Niere: Es sind keine Lipidablagerungen zu erkennen.

Herz: Die Muskelzellen sind frei von Fetteinlagerungen.

Blutausstrich: Hier sieht man zahlreiche feinste Fettpartikel. Fetttröpfchen von mehr als 1μ Durchmesser konnten nicht festgestellt werden.

HR 11 und VGR 21 (4 ml Lipofundin, nach 1 Std. getötet)

Leber: Es liegt eine feintropfige periphere und intermediäre Verfettung der Leberzellen vor. Die Fetttröpfchen sind z.T. perivasal angeordnet. Häufig werden jedoch Zellen diffus von Fetttröpfchen durchsetzt. Zahlreiche Kupffer'sche Sternzellen enthalten feinste Fetttröpfchen.

Lunge: In den Alveolarsepten sind unterschiedlich große Gruppen von Lipophagen zu sehen.

Milz: Es besteht eine diffuse, feintropfige Verfettung der roten Pulpa.

Niere: Die Hauptstückepithelien sind fettfrei.

Herz: In den Herzmuskelzellen sind keine Lipideinlagerungen festzustellen.

Blutausstrich: Man findet zahlreiche feinste Fettpartikel, die einen Durchmesser von 1μ nicht überschreiten.

HR 12 und VGR 22 (4 ml Lipofundin, nach 2 Std. getötet)

Leber: Es liegt eine teils rein-, teils mitteltropfige Verfettung der peripheren und intermediären Läppchenanteile vor. Zahlreiche Kupffer'sche Sternzellen sind feintropfig verfettet.

Lunge: In den Alveolarsepten sind unterschiedlich große Gruppen von Lipophagen vorhanden. Gelegentlich sind in Blutkapillaren Lipidablagerungen nachweisbar.

Milz: Die rote Pulpa der Milz ist diffus verfettet.

Niere: In einzelnen Hauptstücken sieht man basal verfettete Epithelien.

Herz: Verfettete Muskelzellen sind nicht vorhanden.

Blutausstrich: Es sind zahlreiche feinste Fetttröpfchen vorhanden. Gelegentlich trifft man auf größere Fetttropfen von einem Durchmesser von mehr als 8 μ .

HR 13 und VGR 23 (4 ml Lipofundin, nach 4 Std. getötet)

Leber: Die Leber zeigt eine diffuse fein- bis mitteltropfige Verfettung. Die Kupffer'schen Sternzellen sind feintropfig verfettet.

Lunge: Neben verfetteten Mesenchymzellgruppen in den Alveolarsepten und verfetteten Alveolarepithelien sieht man mehrfach kleine mit Lipidansammlungen verstopfte Gefäße. Die Kapillaren sind allenthalben prall mit Blut gefüllt. Ab und zu trifft man auf frischere Haemorrhagien.

Milz: Während die Milzfollikel fettfrei sind, ist die rote Pulpa in erheblichem Maße diffus verfettet.

Niere: Fast alle Epithelien der Hauptstücke sind in wechselndem Ausmaß feintropfig verfettet. In den Kapillarschlingen der Glomerula sind häufig teils feintropfige, teils großtropfige Lipidansammlungen zu erkennen.

Herz: Bevorzugt im rechten Ventrikel trifft man mehrfach auf Gruppen feintropfig verfetteter Muskelzellen.

Blutausstrich: Neben zahlreichen feinsten Fetttröpfchen sind relativ häufig größere Tropfen von mehr als 8 μ Durchmesser vorhanden.

HR 14 und VGR 24 (4 ml Lipofundin, nach 8 Std. getötet)

Leber: Es besteht eine ausgeprägte, diffuse, mittel- bis grobtropfige Verfettung.

Lunge: Neben teils herd-, teils streifenförmigen Ansammlungen von Lipophagen innerhalb der Alveolarepten sieht man mehrfach Kapillaren, deren Lichtung mit Lipidansammlungen ausgefüllt ist.

Milz: Die rote Pulpa ist geringgradig diffus verfettet.

Niere: Innerhalb der Glomerula sieht man mehrfach unterschiedlich große Fetttröpfchen. Fast alle Hauptstückepithelien sind fein- bis mittelropfig verfettet.

Herz: Vornehmlich im rechten Ventrikel sind Gruppen feintropfig verfetteter Muskelzellen nachweisbar.

Blutausstrich: Hier trifft man auf zahlreiche feinste Fettpartikel sowie verhältnismäßig häufig auf größere Fettropfen von mehr als 8 μ Durchmesser.

HR 15 und VGR 25 (4 ml Lipofundin, nach 15 Std. getötet)

Leber: Es besteht eine ausgeprägte mittel- bis grobtropfige, diffuse Leberverfettung. In den Kupffer'schen Sternzellen lassen sich nur noch ab und zu feinste Fetttröpfchen feststellen.

Lunge: Neben Ansammlungen von Lipophagen innerhalb des Interstitiums sieht man in den Alveolen mehrfach abgeschilferte Alveolarepithelien, die feintropfig verfettet sind. Einzelne Blutkapillaren enthalten grobtropfige Lipidansammlungen. Andere sind prall mit Blut gefüllt. Mehrfach sind frischere Haemorrhagien vorhanden.

Milz: Es liegt eine geringgradige diffuse Verfettung der roten Pulpa vor.

Niere: Fast alle Hauptstückepithelien weisen eine erhebliche fein- bis mittelropfige Verfettung auf. Ab und zu sind Fettropfen innerhalb der Glomerula festzustellen.

Herz: Es lassen sich keine verfetteten Herzmuskelzellen nachweisen.

Blutausstrich: Neben kleinsten Fettpartikelchen sind häufig größere Fettropfen von mehr als 8 μ Durchmesser zu erkennen.

HR 16 und VGR 26 (4 ml Lipofundin, nach 24 Std. getötet)

Leber: Die Leber zeigt eine fein- bis mitteltropfige Verfettung der intermediären und peripheren Läppchenanteile; die Zentren sind überwiegend fettfrei. In den Kupffer'schen Sternzellen sind nur gelegentlich kleinste Fetttropfchen anzutreffen.

Lunge: Ab und zu sieht man in den Alveolarsepten einzelne oder kleine Gruppen verfetteter Mesenchymzellen. In zahlreichen Alveolen liegen abgeschilferte, verfettete Alveolarepithelien. Einzelne Kapillaren enthalten große Lipidtropfen. Daneben stellen sich eine Blutstauung und kleine frischere Haemorrhagien dar.

Milz: In der roten Pulpa sieht man nur noch ab und zu Gruppen von Endothel- und Retikulumzellen.

Niere: In den Kapillarschlingen einzelner Glomerula sind unterschiedlich große Fetttropfchen vorhanden. Außerdem besteht eine ausgeprägte fein- bis mitteltropfige Verfettung der Hauptstückepithelien.

Herz: Verfettete Herzmuskelzellen sind nicht zu erkennen.

Blutausstrich: Man sieht zahlreiche feinste Fettpartikel. Fetttropfen von mehr als 1-3 μ Durchmesser sind dagegen nicht vorhanden.

IV. Diskussion

Bei der Obduktion eines Falles von Ahorn-Sirup-Krankheit fand sich u.a. eine ungewöhnlich schwere Verfettung der Leber, der Milz und der Niere sowie eine Fettembolie in der Lunge, im Gehirn und in der Niere. Der Patient erhielt vor dem Tode an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 100 ml Lipofundin infundiert. Damit erhob sich die Frage, ob die Organverfettung und Fettembolie als Begleiterscheinung der Ahorn-Sirup-Krankheit oder als Folge der Lipofundin-Gaben aufzufassen sind.

Die Ahorn-Sirup-Krankheit beruht auf einem angeborenen Enzymdefekt, durch den eine Abbaustörung der Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin hervorgerufen wird (Menkes 1959, McKenzie u. Woolf 1959, Dancis u. Mitarb. 1960). Als charakteristische morphologische Veränderungen werden ein Status spongiosus und eine Störung der Myelinisierung im zentralen Nervensystem angegeben. Bei den bisher obduzierten und publizierten Fällen (Zusammenstellung bei Diezel 1964) wurden außerdem einmal eine Leberverfettung (Lane 1961) und einmal eine Verfettung der Leber, Ansammlungen von Lipophagen in der Lunge sowie eine Fettembolie (Crome u. Mitarb. 1961) beobachtet, ohne daß Fettemulsionen gegeben wurden. Daraus ist zu ersehen, daß Organverfettungen und sogar eine Fettembolie bei der Ahorn-Sirup-Krankheit durchaus vorkommen können, keinesfalls jedoch einen regelmäßigen Befund darstellen.

Um die Rolle des Lipofundins bei unserem Fall zu klären, wurden die vorliegenden Untersuchungen durchgeführt. Dabei wollten wir feststellen, ob es im Tierversuch überhaupt möglich ist, mit einer annähernd entsprechenden Lipofundin-gabe in kurzer Frist schwere Organverfettungen zu erzielen. Die Ergebnisse zeigten, daß tatsächlich innerhalb weniger Stunden eine ausgeprägte Verfettung in der Leber, der Milz

und den Nieren, ja sogar eine Fettembolie eintritt. Somit konnte durch die Versuche kein Beitrag zur kausalen Genese der bei der Obduktion festgestellten Organverfettung und Fettembolie geleistet werden, d.h. es ließ sich nicht entscheiden, ob die Verfettung und die Fettembolie Folgen der bei der Ahorn-Sirup-Krankheit bestehenden Stoffwechselstörung oder der Lipofundin-Injektion waren.

Es ergaben sich jedoch eine Reihe wesentlicher, morphologischer Befunde über die Folgen einer einmaligen Lipofundininjektion auf den Rattenorganismus.

In der Leber ließ sich bereits 30 Minuten nach einer einmaligen Injektion von 4 ml Lipofundin eine geringe periphere Leberzellverfettung nachweisen, die in den nächsten Stunden an Intensität zunahm und zu den Läppchenzentren fortschritt. Nach 4 Stunden lag eine fein- bis mitteltropfige, diffuse Verfettung vor. Nach 15 h konnte eine langsame Rückbildung beobachtet werden. Am Anfang lagen die Fetttröpfchen in den Leberzellen vornehmlich paravasal; später waren die Zellen diffus durchsetzt. Leberzellnekrosen konnten nicht festgestellt werden. Synchron zur Leberzellverfettung bildete sich auch eine Verfettung der Kupffer'schen Sternzellen aus. Die Ergebnisse zeigen somit, daß kurz nach einem plötzlichen Fettangebot die Leberzellen zu verfetten beginnen, wobei zunächst die in der Läppchenperipherie angeordneten, später jedoch sämtliche Leberzellen betroffen sind. Ferner konnte festgestellt werden, daß die Leberzellen bei unserer Versuchsanordnung zwar in kurzer Zeit erhebliche Lipidmengen aufnehmen können, daß die Verarbeitung jedoch mehr als 24 Stunden andauert.

Über eine erhebliche Leberzellverfettung nach Lipofundin-gaben wurde u.a. von Elster (1963, 1965) berichtet. In guter Übereinstimmung zu unseren Ergebnissen fanden Schön u. Mitarb. (1963) bei Versuchen mit J 131 markiertem Lipofundin 4-8 Stunden nach der Injektion eine maximale Speicherung in der Leber.

In der Lunge konnten bereits 2 Stunden nach der Injektion im Bereich der Alveolarsepten kleine Gruppen von lipidspeichernden Mesenchymzellen nachgewiesen werden. Sie nahmen in den folgenden Stunden an Ausdehnung zu; gelegentlich fanden sich auch in den Alveolarepithelien feinste Fettpartikel. Schließlich waren erstmals 2 Stunden nach der Injektion mit groben Lipidansammlungen ausgefüllte Kapillaren zu erkennen. Es hatte sich also eine - wenn auch nicht sehr ausgeprägte - Fettembolie ausgebildet. Gleichzeitig waren eine Blutstauung und umschriebene Haemorrhagien vorhanden.

Seitdem bekannt ist, daß die Lungen nicht nur die Fähigkeit zur Fettresorption besitzen, sondern sogar als Speicherorgan wirksam werden kann (Rudolph u. Lennartz 1960), ist verständlich, daß nach einer schnellen hohen Fettinjektion in der Lunge Fettablagerungen sichtbar werden, was auch von Schubert u. Krüger (1962) beschrieben wurde. Die nachgewiesene Fettembolie, die Elster (1965) bei entsprechenden Versuchen ebenfalls vorfand, zeigt, daß die Emulsion offenbar in vitro stabiler ist als in vivo, da die Verstopfung der Kapillaren nur mit einer Konfluenz der Fettpartikel zu größeren Tropfen erklärt werden kann. Die Blutungen und Haemorrhagien in der Lunge dürften Folge der Fettembolie sein.

In der Milz ließen sich deutliche Lipidablagerungen bereits 30 Minuten nach der Injektion feststellen. Während zunächst vornehmlich die an die Follikel angrenzenden Gebiete betroffen waren, stellte sich schon nach 2 Stunden eine erhebliche diffuse Verfettung der roten Pulpa dar. Neben feinen Fetttröpfchen in den Sinusoiden fanden sich sowohl in den Sinusendothelien als auch in den Retikulumzellen Lipideinlagerungen. Die Follikel selbst blieben stets fettfrei.

Nach 8 Stunden nahmen die mit Fettfärbungen darstellbaren Lipide in der Milz schnell ab. Da gleichzeitig in den Zel-

len Partikel mit einer gelben Eigenfluoreszenz festgestellt werden konnten, ist anzunehmen, daß die verminderte Anfärbung mit Fettfarbstoffen nicht unbedingt ein Zeichen für ein Schwinden der Lipide ist. Die mit der Abnahme der Anfärbbarkeit auftretende Eigenfluoreszenz weist vielmehr daraufhin, daß die gespeicherten Lipide in Lipopigmente umgewandelt werden, deren Affinität für Fettfarbstoffe im Laufe der Alterung abnimmt (Gedigk 1958, Gedigk u. Fischer 1958, 1959, Gedigk u. Pioch 1965).

Die frühzeitige Verfettung der roten Milzpulpa nach der Injektion von Fettemulsionen wurde auch von anderen Autoren beobachtet (Zilvermit u. Mitarb. 1956, Schubert u. Krüger 1962, Elster 1965) Murray u. Freeman (1951) sahen ebenfalls am Beginn eine Verfettung der perifollikulären Zonen. Mit J 131 markiertem Lipofundin zeigten Schön u. Mitarb. (1963), daß Emulsion in der Milz - wie bei unseren Versuchen - früher und intensiver gespeichert wird als in der Leber.

Später als in den übrigen untersuchten Organen bildete sich eine Verfettung der Nierentubuli aus. Sie begann 2 Stunden nach der Injektion und erreichte nach 8 Stunden ein Ausmaß, das auch nach 24 Stunden keine Tendenz zur Rückbildung erkennen ließ. Besonders befallen waren die distalen Hauptstücke und der aufsteigende Teil der Henle'schen Schleife. Anfangs lagen die Fetttröpfchen in den basalen Zellausschnitten der Glomerula. Gleichzeitig stellten sich in den Kapillarlichtungen der Glomerula in wechselnder Zahl teils feine, teils größere Fetttröpfchen dar - ein Befund, der auch von Elster (1965) erhoben wurde.

Für eine schwere Hypoxie und somit für eine regressive Verfettung der Tubulusepithelien lagen keine Hinweise vor. Es ist somit anzunehmen, daß die Verfettung der Tubulusepithelien als Folge einer resorptiven Tätigkeit anzusehen ist. Da jedoch normalerweise Lipide in größerer Menge die Glomerula nicht passieren können, muß gleichzeitig eine Durchlässigkeitsstörung der glomerulären Basalmembranen vorgelegen

haben. Eine solche Permeabilitätsstörung könnte durch zwei Gründe hervorgerufen werden: Einmal durch eine Änderung der Blutzusammensetzung (Lipaemie!), zum anderen wäre es denkbar, daß durch eine Fettembolie in die Kapillaren der Glomerula Zirkulationsstörungen entstehen, die eine Funktionsstörung der Basalmembran herbeiführen. Diese Vermutung wird durch die bekannte Tatsache unterstrichen, daß bei einer Fettembolie in der Niere fast regelmäßig eine Lipurie auftritt (Randerath u. Bohle 1959).

Im Herzen sahen wir 4-8 Stunden nach der Injektion Gruppen feintropfig verfetteter Muskelzellen. Die Verfettung schien im rechten Ventrikel deutlicher ausgeprägt zu sein als im linken. Eine verbindliche Klärung dieser Beobachtung ist nicht möglich. Am ehesten dürften die Fetteinlagerungen als Ausdruck einer geringen Coronarinsuffizienz anzusehen sein, die entweder durch eine Fettembolie im Myocard oder als Folge der Lungenveränderung bedingt ist.

Die Untersuchungen an Blutausstrichen zeigten, daß bei der Ratte im Anschluß an eine einmalige Injektion von 4 ml Lipofundin eine deutliche Lipaemie auftrat, die erst 15 Stunden nach der Injektion abnahm. Nach 4-15 Stunden waren regelmäßig in wechselnder Menge größere - offenbar durch Konfluenz entstandene - Fetttropfen von mehr als 8 μ Durchmesser vorhanden. Da eine Nahrungsaufnahme während der Versuchszeit nicht stattfand, muß die Lipaemie mit der Lipofundininjektion in Zusammenhang gebracht werden. Damit stehen die Befunde im Widerspruch zu den Angaben der Herstellerfirma, nach denen eine Lipaemie im Anschluß an eine Lipofundin-Infusion bereits nach 4 Stunden abklingen soll. Die Richtigkeit unserer Ergebnisse wird durch Angaben von Zeller, Schön u. Wolf (1965) gestützt, aus denen hervorgeht, daß pro Zeiteinheit nur eine bestimmte Lipidmenge vom Körper umgesetzt werden kann. Die genannten Autoren fanden, daß beim Menschen nach einer oralen Aufnahme von 70 g Fett 8 Stunden lang eine Transport-hyperlipaemie besteht. Blas u. Birkelo (1957) fanden bei Versuchen mit Fettemulsionen eine über 24 Stunden andauernde Lipaemie.

Betrachtet man den zeitlichen Ablauf der Speicherung und Verarbeitung der Lipide, so ergibt sich, daß nach einer einmaligen Lipofundin-Injektion in kurzer Zeit eine erhebliche Ablagerung der Fettstoffe in Anteilen des RHS stattfindet. Dieser Vorgang ist am besten in der Milz zu verfolgen, deren rote Pulpa bereits nach 2 Stunden diffus verfettet ist. Nach 8 Stunden scheint eine Umwandlung der Lipide in Lipopigmente einzusetzen. In der Leber entsteht im Verlauf von 4 Stunden eine diffuse Verfettung, die an der Läppchenperipherie beginnt und dann zu den Zentren fortschreitet. Da der Grad der Verfettung in der Leber erst später einen Höhepunkt erreicht als in der Milz, wäre es denkbar, daß bei unserer Versuchsanordnung die diffuse Leberverfettung durch eine Überschreitung der Speicherkapazität des RHS mitbedingt ist. Wir nehmen an, daß die Leberverfettung dadurch entsteht, daß die Leberzellen pro Zeiteinheit mehr Lipide aus der Blutbahn aufnehmen als sie verarbeiten können. Diese sog. Steatosis saginata scheint für die Leberzellen keine nachteiligen Folgen zu haben, da zu keinem Zeitpunkt Nekrosen beobachtet werden konnten und 15 Stunden nach der Injektion eine Abnahme der Verfettung einsetzte.

Am spätesten, nämlich erst nach 8 Stunden, fand sich eine ausgeprägte Verfettung der Hauptstückepithelien in der Niere. Wie bereits dargelegt, vermuten wir, daß dieser Verfettung eine Durchlässigkeitsstörung der glomerulären Basalmembranen vorangeht. Vielleicht erklärt dies den späten Zeitpunkt der Nierenverfettung.

Schließlich war erstmals nach 2 Stunden in der Lunge, später auch in den Kapillaren der Nierenglomerula eine Fettembolie zu erkennen. Als Ursache der Fettembolie sind im wesentlichen zwei Möglichkeiten in Betracht zu ziehen. Aller Wahrscheinlichkeit nach wird die Fettembolie bei unseren Versuchen durch eine Konfluenz kleinerer Fettpartikel zu großen Fetttropfen hervorgerufen. Diese Ansicht wird durch die Befunde in Blutaussstrichen unterstützt. Daneben ist es jedoch auch daran zu denken, daß größere Fetttropfen durch einen Zerfall verfetteter Parenchymzellen frei werden und mit dem Blutstrom verschleppt werden. Als Folgen der Lungenfettembolie konnten eine Blutstauung und umschriebene Hasmorrhagien in der Lunge nachgewiesen werden.

V. Zusammenfassung

Bei der Obduktion eines Falles einer Ahorn-Sirup-Krankheit, die kurz vor dem Tode des Patienten mit Lipofundin behandelt wurde, fanden sich schwere Organverfettungen und eine Fettembolie. In den vorliegenden Untersuchungen, wurde geprüft, ob sich kurz nach einer einmaligen Lipofundin-Injektion im Tierversuch gleiche Befunde erzielen lassen. Die Ergebnisse zeigen, daß nach einer einmaligen Injektion von 4 ml Lipofundin eine deutliche Lipaemie auftritt, die erst nach 15 Stunden langsam abnimmt. Bereits nach kurzer Zeit läßt sich eine Speicherung der Lipide in Zellen des RHS, besonders in den Zellen der roten Milzpulpa, in den Kupffer'schen Sternzellen und in Mesenchymzellen des Lungeninterstitiums, nachweisen. Etwas später bildet sich eine Leberverfettung aus, die von der Läppchenperipherie zum Zentrum fortschreitet, so daß nach 4 Stunden eine diffuse Leberverfettung vorlag. 15 Stunden nach der Injektion konnte eine beginnende Abnahme der Leberverfettung festgestellt werden. Später als in der Leber trat schließlich eine deutliche Verfettung der Hauptstückepithelien in der Niere ein. Sie wird als Folge einer Permeabilitätsstörung der glomerulären Basalmembranen gedeutet. Schließlich war sowohl in der Lunge als auch in den Nieren eine Fettembolie zu beobachten.

VI. Literatur

- 1) Crome L., Dutton G., Ross F.C.: Maple sugar urine disease; J. Path. Bact. 81, 1961, 379-384
- 2) Dancis J., Hutzler J., Levitz M.: The Metabolism of the white blood cells in maple syrup urine disease; Biochem. biophys. Acta Amst. 43, 1960, 342-343
- 3) Diezel P.B., Konstantin M.: Die Ahornsirupkrankheit mit familiärem Befall; Virchows Arch. path. Anat. 337, 1964, 425-445
- 4) Drescher H., Brand V. von, Zöllner N.: Parenterale Fetter-nährung; Dtsch. Med. Wschr. 85, 1960, 1135
- 5) Elster K.: Morphologisches Bild bei Fettinfusionen; Med. u. Ernährung 4, 1963, 61-67
- 6) Elster K.: Morphologische Veränderungen bei parenteraler Ernährung; Med. Pharm. Mitt. (Melsungen) 39, 1965, 19-31
- 7) Gedigk P.: Zur Kenntnis lipogener Pigmente; Verh. dtsch. Ges. Path. 42, 1958, 430-434
- 8) Gedigk P., Fischer R.: Über die Entstehung der Ceroid-pigmente bei der hämorrhagischen Fettgewebsnekrose; Virchows Arch. path. Anat. 331, 1958, 341-370
- 9) Gedigk P., Fischer R.: Über die Entstehung von Lipopigmenten in Muskelfasern. Untersuchungen bei experimentellem Vitamin-E-Mangel der Ratte und an Organen des Menschen. Virchows Arch. path. Anat. 332, 1959, 431-468
- 10) Gedigk P., Pioch W.: Über die formale Genese lipogener Pigmente (Untersuchungen mit Estern hochungesättigter Fettsäuren) Virchows Arch. path. Anat. 339, 1965, 100-135
- 11) Glas W.W., Birkelo C.H.: A clinical Evaluation of an Intravenous Fat Emulsion; Metabolism 6, 1957, 650-655
- 12) Holt L.E., Tidwell H.C., Scott T.F.M.: The Intravenous Administration of Fat; J. Pediat. 6, 1935, 151-160
- 13) Kauste O.: Intravenous Fat Emulsions; From Children's Clinic University of Helsinki (Sonderdruck Helsinki 1958) 2-28
- 14) Kenzie Mc, Woolf L.I.: Maple syrup urine disease, an in-born error of the metabolism of Valine, Leucine and Isoleucine associated with gross mental deficiency; Brit. med. J. 1, 1959, 90-91

- 15) Lane R.: Maple syrup urine disease; J. Pediat. 58, 1961, 80-85
- 16) Menkes J.H. Hurst P.L., Craig J.M.: New syndrome: Progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with unusual urinary substances; Pediatrics 14, 1954, 462-467
- 17) Menkes J.H.: Maple sugar urine disease: Investigations into the metabolism defect; Neurology 9, 1959, 826-835
- 18) Murray R.G., Freeman S.: The Morphologic Distribution of Intravenously Injected Fatty Chyle and Artificial Fat Emulsion in Rats and Dogs; J. Lab. and Clin. Med. 38, 1951, 56-69
- 19) Popper H., Schaffner F.: Die Leber, Struktur und Funktion (Deutsche Übersetzung Prof.Dr. W. Eger und Dr. J. Haller) Stuttgart 1961, 278
- 20) Randerath E., Bohle A.: Die Pathomorphologie der Neutralfett- und Lipid-Ausscheidung; Handbuch der allgemeinen Pathologie (Büchner, Letterer, Roulet) Band V/II Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1959, 205-214
- 21) Rudolph G., Lennartz K.-J.: Experimentelle Untersuchungen zum Fettstoffwechsel der Lunge. Verh. dtsch. Ges. für Path., 44. Tagung, München 1960, 166-171
- 22) Schön H., Zeller W., Weiland Ch., Bissele K.: Untersuchungen über die Verwertung intravenös zugeführten Fettes; Med. Welt 47, 1963, 2393-2398
- 23) Schubert G.E., Krüger G.A.: Morphologische Befunde nach parenteraler Zufuhr feintropfiger Fettemulsionen. Zschr. exp. Med. 135, 1962, 505-523
- 24) Woolf L.I.: Maple Syrup Urine Disease; Erbliche Stoffwechselkrankheiten (Linneweh F.) Marburg/Lahn 1962, 159
- 25) Zeller W., Schön H., Wolf E.: Klinische Untersuchungen bei kompletter intravenöser Ernährung. Med. Pharm. Mitt. (Melsungen) 39, 1965, 32-47
- 26) Zilversmit D.B., Salky N.K., Trumbull M.L.: The Preparation and Use of Anhydrous Fat Emulsions for Intravenous Feeding and Metabolic Experiments. J. Lab. and Clin. Med. 48, 1956, 386-391

Meine akademischen Lehrer waren die
Herren Professoren und Dozenten:

Marburg: Bücher, Dimroth, Hensel, Kessler, Mahr,
Mattes, Niessing, Oksche, Petri, Seidel,
Walcher, Wendt

Mainz: Dabelow, Lang, Schriever, Watzka

Marburg: Beckmann, Berendes, Bickel, Braun-Falco,
Buchholz, Dittrich, Du Mesnil de Rochemont,
Exner, Gedigk, Heuser, Hamm, Hartmann, Hilde-
brandt, Hornung, Huber, Jacob, Linneweh, Martini,
Marx, Neubauer, Overbeck, Rohen, Sauer, Schleyer,
Schmid, Schölmerich, Schwaiger, Siegert, Siess,
Straub, Streicher, Würterle

Lebenslauf.

Als erste Tochter des Forstamtmanns Ferdinand Fries und seiner Ehefrau Erna, geb. Weiershausen, bin ich, Ute Fries, am 8. VII. 1939 in Dillenburg geboren. 1946 wurde ich in Biedenkopf eingeschult. Bedingt durch eine Versetzung meines Vaters nach Wallau/Lahn besuchte ich dort die Volksschule von Ostern 1947 bis Ostern 1951. Im gleichen Jahr bestand ich die Aufnahmeprüfung für die Lahntalschule Biedenkopf. Am 19. Februar 1959 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Ich entschloß mich Medizin zu studieren und begann mein Studium im Sommer-Semester 1959 an der Philipps-Universität in Marburg. Am 13. X. 1960 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung in Marburg. Zum 5. Semester, 1961, wechselte ich zur Johannes-Gutenberg-Universität Mainz über, wo ich am 31. VII. 1962 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Im Winter-Semester 1962/63 kehrte ich zur Philipps-Universität Marburg zurück, an der ich mein 6-semestriges klinisches Studium absolvierte.

Im April 1965 zogen meine Eltern auf Grund einer Versetzung meines Vaters nach Usingen/Ts.

Am 4. Februar 1966 bestand ich das medizinische Staatsexamen in Marburg.

